

## (12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
16. Oktober 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2003/084568 A3(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 39/39, A61P 31/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/003497

(22) Internationales Anmeldedatum:  
3. April 2003 (03.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
02007640.2 4. April 2002 (04.04.2002) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): GBF GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, 38124 Braunschweig (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GUZMAN, Carlos, Alberto [IT/DE]; Mancinusweg 43, 38304 Wolfenbüttel (DE). MÜHLRADT, Peter [DE/DE]; Schubertstrasse 5, 38114 Braunschweig (DE).

(74) Anwalt: LÄUFER, Martina; Gramm, Lins &amp; Partner GbR, Freundallee 13, 30173 Hannover (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

## Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 31. Dezember 2003

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF A LIPOPEPTIDE OR LIPOPROTEIN AS AN ADJUVANT IN THERAPEUTIC OR PROPHYLACTIC VACCINATIONS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG EINES LIPOPEPTIDS ODER LIPOPROTEINS ALS ADJUVANS BEI THERAPEUTISCHER ODER PROPHYLAKTISCHER VAKZINIERUNG

(57) Abstract: Disclosed is the use of lipopeptides and lipoproteins as mucosal adjuvants for various vaccinations via mucous membranes, particularly intranasally. Said lipopeptides represent peptides or proteins substituted with 2,3-diacyloxy(2R)-propyl at the amino-terminal cysteine of a peptide or protein, preferably S-(2,3-bisphalmitoyloxy-(2R)-propyl)cysteinyl peptides derived from mycoplasmas. Said peptides are highly effective even in small doses, produce good immunization results, and increase the IgA level, among others.

(57) Zusammenfassung: Es wird die Verwendung von Lipopeptiden und Lipoproteinen als mukosale Adjuvantien für verschiedenste Vakzinierungen über die Schleimhäute vorgeschlagen, insbesondere auf intranasalem Wege. Bei den Lipopeptiden handelt es sich um an der aminoterminalen Cystein eines Peptids oder Proteins 2,3-diacyloxy(2R)-propyl-substituierte Peptide oder Proteine, bevorzugt aus Mykoplasmen abgeleitete S-(2,3-bisphalmitoyloxy-(2R)-propyl)cysteinyl-peptide. Die angegebenen Peptide sind bereits in geringen Dosen hochwirksam und führen zu guten Immunisierungsergebnissen und Erhöhung u.a. des IgA Spiegels.

WO 2003/084568 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Application No  
 P 03/03497

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 A61K39/39 A61P31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 59610 A (GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG) 25 November 1999 (1999-11-25) the whole document	1-11
A	WO 98 27110 A (GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG) 25 June 1998 (1998-06-25) cited in the application the whole document	1-11

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 September 2003

Date of mailing of the international search report

29/09/2003

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Moreau, J.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.

PCT/EP 03/03497

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SHIBATA K ET AL: "The N-terminal lipopeptide of a 44-kDa membrane-bound lipoprotein of Mycoplasma salivarium is responsible for the expression of intercellular adhesion molecule-1 on the cell surface of normal human gingival fibroblasts."</p> <p>JOURNAL OF IMMUNOLOGY (BALTIMORE, MD.: 1950) UNITED STATES 1 DEC 2000, vol. 165, no. 11, 1 December 2000 (2000-12-01), pages 6538-6544, XP002227431 ISSN: 0022-1767 the whole document</p>	1-11
A	<p>WO 93 22343 A (THE ROCKFELLER UNIVERSITY) 11 November 1993 (1993-11-11) the whole document</p>	1-11
A	<p>MUEHLRADT P F ET AL: "IDENTIFICATION OF S-(2,3-DIHYDROXYPROPYL)CYSTEIN IN A MACROPHAGE-ACTIVATING LIPOPEPTIDE FROM MYCOPLASMA FERMENTANS"</p> <p>BIOCHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, PA, US, vol. 35, no. 24, 18 June 1996 (1996-06-18), pages 7781-7786, XP002070516 ISSN: 0006-2960 the whole document</p>	1-11
X	<p>MÜHLRADT P F ET AL: "Structure and specific activity of macrophage-stimulating lipopeptides from Mycoplasma hyorhina."</p> <p>INFECTION AND IMMUNITY. OCT 1998, vol. 66, no. 10, October 1998 (1998-10), pages 4804-4810, XP002254742 ISSN: 0019-9567 the whole document</p>	1-11
P,X	<p>RHARBAOUI FAIZA ET AL: "The Mycoplasma-derived lipopeptide MALP-2 is a potent mucosal adjuvant."</p> <p>EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY. OCT 2002, vol. 32, no. 10, October 2002 (2002-10), pages 2857-2865, XP002254743 ISSN: 0014-2980 the whole document</p>	1-11

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/03497

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims 1-11 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03497

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9959610	A	25-11-1999	DE 19822820 A1	25-11-1999
			AT 245433 T	15-08-2003
			AU 756107 B2	02-01-2003
			AU 4264399 A	06-12-1999
			CA 2328418 A1	25-11-1999
			DE 59906362 D1	28-08-2003
			WO 9959610 A2	25-11-1999
			EP 1077717 A2	28-02-2001
			JP 2002515446 T	28-05-2002
WO 9827110	A	25-06-1998	DE 19652586 A1	18-06-1998
			WO 9827110 A2	25-06-1998
			EP 0946590 A2	06-10-1999
			US 6573242 B1	03-06-2003
WO 9322343	A	11-11-1993	WO 9322343 A1	11-11-1993
			US 5580563 A	03-12-1996

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K39/39 A61P31/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RESEARCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, PAJ, WPI Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99 59610 A (GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG) 25. November 1999 (1999-11-25) das ganze Dokument	1-11
A	WO 98 27110 A (GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG) 25. Juni 1998 (1998-06-25) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-11

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. September 2003

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

29/09/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Moreau, J.

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>SHIBATA K ET AL: "The N-terminal lipopeptide of a 44-kDa membrane-bound lipoprotein of Mycoplasma salivarium is responsible for the expression of intercellular adhesion molecule-1 on the cell surface of normal human gingival fibroblasts."</p> <p>JOURNAL OF IMMUNOLOGY (BALTIMORE, MD.: 1950) UNITED STATES 1 DEC 2000, Bd. 165, Nr. 11, 1. Dezember 2000 (2000-12-01), Seiten 6538-6544, XP002227431 ISSN: 0022-1767 das ganze Dokument</p>	1-11
A	<p>WO 93 22343 A (THE ROCKFELLER UNIVERSITY) 11. November 1993 (1993-11-11) das ganze Dokument</p>	1-11
A	<p>MUEHLRADT P F ET AL: "IDENTIFICATION OF S-(2,3-DIHYDROXYPROPYL)CYSTEIN IN A MACROPHAGE-ACTIVATING LIPOPEPTIDE FROM MYCOPLASMA FERMENTANS"</p> <p>BIOCHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, PA, US, Bd. 35, Nr. 24, 18. Juni 1996 (1996-06-18), Seiten 7781-7786, XP002070516 ISSN: 0006-2960 das ganze Dokument</p>	1-11
X	<p>MÜHLRADT P F ET AL: "Structure and specific activity of macrophage-stimulating lipopeptides from Mycoplasma hyorhinis."</p> <p>INFECTION AND IMMUNITY. OCT 1998, Bd. 66, Nr. 10, Oktober 1998 (1998-10), Seiten 4804-4810, XP002254742 ISSN: 0019-9567 das ganze Dokument</p>	1-11
P,X	<p>RHARBAOUI FAIZA ET AL: "The Mycoplasma-derived lipopeptide MALP-2 is a potent mucosal adjuvant."</p> <p>EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY. OCT 2002, Bd. 32, Nr. 10, Oktober 2002 (2002-10), Seiten 2857-2865, XP002254743 ISSN: 0014-2980 das ganze Dokument</p>	1-11

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Obwohl die Ansprüche 1-11 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.



Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9959610	A	25-11-1999	DE 19822820 A1 25-11-1999
		AT 245433 T 15-08-2003	
		AU 756107 B2 02-01-2003	
		AU 4264399 A 06-12-1999	
		CA 2328418 A1 25-11-1999	
		DE 59906362 D1 28-08-2003	
		WO 9959610 A2 25-11-1999	
		EP 1077717 A2 28-02-2001	
		JP 2002515446 T 28-05-2002	
WO 9827110	A	25-06-1998	DE 19652586 A1 18-06-1998
		WO 9827110 A2 25-06-1998	
		EP 0946590 A2 06-10-1999	
		US 6573242 B1 03-06-2003	
WO 9322343	A	11-11-1993	WO 9322343 A1 11-11-1993
		US 5580563 A 03-12-1996	